

公開特許公報

昭54—16494

⑪Int. Cl. ²	識別記号	⑫日本分類	⑬公開
C 07 D 323/00		16 E 581	昭和54年(1979)2月7日
C 07 C 143/80		16 C 712	6670-4C
C 07 D 237/20		16 E 341	6742-4H
C 07 D 239/44 //		16 E 461	7431-4C
A 61 K 31/63	ADZ	16 E 463	6670-4C
A 61 K 31/635	ADZ	30 C 2	6617-4C
		30 G 144	6617-4C
		30 H 612	

(全 6 頁)

⑭クラウンエーテルとスルフォンアミド類との複合体

⑪特 請 昭52—81572
 ⑫出 請 昭52(1977)7月8日
 特許法第30条第1項適用 昭和52年3月10日
 日本薬学会第97年会講演会において発表
 ⑬発明者 永井恒司
 調布市染地3—1—180 多摩

⑭川住宅(ト)12-205
 ⑬発明者 高山幸三
 川越市新宿町6—24—18
 ⑭出願人 山之内製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町2丁目
 5番地1
 ⑭代理人 佐々木晃一

最終頁に続く

明細書

1. 発明の名称

クラウンエーテルとスルフォンアミド類との複合体。

2. 特許請求の範囲

- (1) 18-クラウン-6とスルフォンアミド類との複合体。
- (2) スルフォンアミド類がスルファモノメトキシンまたはスルファメトキサゾールである特許請求の範囲第(1)項記載の複合体。

3. 発明の詳細な説明

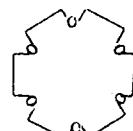
クラウンエーテル類、特に18-クラウン-6は大環状構造を有し、その特性として各種金属の塩やアンモニウム塩などをゲスト分子とした安定な複合体を形成することが知られている。

クラウンエーテル類は一部有機化合物と複合体を形成することも知られているが、この場合の有機化合物は専ら脂肪族アミンで且つその塩酸塩に限られていた(ジアーナル、オブ、アメリ

カン、ケミカル、ソサエティー、89, 7017
(1967)】。

本発明者等は、有機医薬品とクラウンエーテル類との複合体についての研究を進めてきたが、一連のスルフォンアミド類が18-クラウン-6と安定な複合体を形成することを見出し、本発明を完成了。

すなわち本発明は、18-クラウン-6とスルフォンアミド類との複合体に関する。茲に18-クラウン-6とは次式で示される1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサオキサシクロオクタデカンを意味している。



また、スルフォンアミド類とはバラアミノベンゼンスルфон酸アミドまたはその一連の誘導体であって、本発明ではこのうち医薬として有用な、たとえば下記の化合物を包含する。

スルファメトミジン、スルファモノメトキシン、スルファジメトキシン、スルファメトキサゾール、スルファメチゾール、スルファミン、アセトスルファミン、スルファグアニジン、スルファチアゾール、スルファジアジン、スルファメラジン、スルファサジン、スルフィソミジン、スルフィソキサゾール、スルフィソメゾール、スルファメトキシビリダジン、スルファフェナゾール。

本発明の複合体は単なる物理的混合物とは明確に異り、高い溶解性とバイオアベラビリティが期待されている。

次表は本発明の複合体(スルファモノメトキシン/18-クラウン-6複合体)をビーグル犬に経口投与した場合におけるスルファモノメトキシンの血漿中濃度の経時変化をスルファモノメトキシン水和物を同様に投与した場合のそれと対比して示したものである(後記実験方法参照)。

表Ⅰ 血漿中未変化スルファモノメトキシンの濃度の経時変化

試 料	血漿中濃度(μg/ml)の経時変化						
	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	24 hr
スルファモノメトキシン/18-クラウン-6複合体	26.0 ±7.6	31.8 ±7.3	53.9 ±5.6	59.6 ±5.5	43.1 ±9.8	44.8 ±1.5	27.9 ±9.2
スルファモノメトキシン水和物	0.153 ±0.12	1.88 ±7.1	31.9 ±10	53.6 ±10	55.2 ±12	34.5 ±10	20.3 ±6.6

表Ⅱ 血漿中総スルファモノメトキシンの濃度の経時変化

試 料	血漿中濃度(μg/ml)の経時変化						
	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	24 hr
スルファモノメトキシン/18-クラウン-6複合体	28.0 ±7.3	33.7 ±7.1	37.6 ±5.7	40.6 ±4.2	44.9 ±9.7	49.4 ±1.3	29.5 ±9.2
スルファモノメトキシン水和物	0.540 ±0.36	1.93 ±7.0	33.9 ±10	34.3 ±10	35.0 ±9.9	35.6 ±10	20.9 ±6.8

また、複合体の物理的安定性も良好である。今、後記実施例あるいはこれに準ずる方法で得られた本発明の複合体のベンゼンおよびクロロホルム中ににおける安定性を表示するとつきの通りである。

表Ⅲ

スルファンアミド類	安定度定数 (M ⁻¹)	
	ベンゼン中	クロロホルム中
スルファメトミジン	34.30	20.52
スルファモノメトキシン	165.97	14.11
スルファメトキサゾール	—	10.00
スルファフェナゾール	41.95	6.68
スルファメトキシビリダジン	29.71	10.60
スルファジメトキシン	50.38	10.52
スルファメチゾール	—	11.21
スルフィンキサゾール	80.71	13.35
スルフィソミジン	—	5.44
スルファメラジン	—	22.38
スルファチアゾール	—	21.08
スルファニルアミド	—	48.54

本発明の複合体は、上記ベンゼンあるいはクロロホルム中に限らず、その他の無極性溶媒たとえば四塩化炭素、シクロヘキサンなどの中でも安定であり、必要によりこれらの溶媒中から固体として単離することもできる。

固体として単離した本発明の複合体は、そのままあるいは適宜の固体製剤あるいは半固体製

剤に調製して投与される。固体剤形としては錠剤、散剤、カプセル剤等が適当である。これらの固体剤形の調製は、必要によりステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化ケイ素、デンブン、乳糖、リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、アラビアゴム、メチルセルロース、ポリビニルビロリドン、ゼラチン、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどの滑沢剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤などを添加し、常法により行ないうる。また、半固体製剤の調製は、必要によりセルロース誘導体たとえばメトロースSM(商品名)、カルボキシメチルセルロースナトリウムたとえばセロゲンF-SB(商品名)、ハイドロキシプロビルセルロース、ハイドロキシプロビルメチルセルロース、ポリビニルビロリドン、ポリビニルアルコール;ラッカセイ油、ヤシ油、オリーブ油、大豆油、ナタネ油、メンジツ油、ゴマ油、トウモロコシ油、ヌカ油、ツバキ油、カカオ脂、豚脂、羊毛脂、牛脂等の油脂、これ等を水素添加、アセチル化、分割抽出等により改質したもの。

炭素数6~30の脂肪酸と炭素2~8のアルコールとのエステル例えばイソプロピルミリスティト(例えば日光ケミカルズ社製IPM®(EX))等の水溶性あるいは油性基剤を加え、常法により行ないうる。

本発明によれば、各種スルファンアミド類と18-クラウン-6との複合体はつぎのようにして製造できる。

スルファンアミド類とこれに対し等モル乃至過剰量の18-クラウン-6とを無極性溶媒中室温乃至それ以下の温度でかきませることによつて製造できる。無極性溶媒としてはたとえばベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素、シクロヘキサン等が使用される。この方法を行なうにはスルファンアミド類を無極性溶媒中に溶解させたのち、18-クラウン-6を添加し、かきませるか、あるいはスルファンアミド類と18-クラウン-6の両者を無極性溶媒中でかきませる。

スルファンアミド類に対する18-クラウン-6の使用量は通常等モル量乃至それ以上が適当で

ある。18-クラウン-6を大過剰量たとえば20倍モル以上使用するときは、収率の低下を来たすが高純度の複合体を得ることができる。

生成した複合体を採取するには析出する固体を沪取し、適宜洗浄、乾燥すればよい。

実験方法

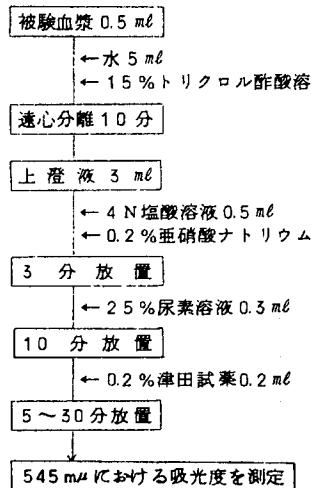
6匹のビーグル犬(雄性、体重約10Kg)を無作為に2群に分け交叉(cross-over)試験により投与実験を実施した。各群3匹ずつに対しスルファモノメキシン/18-クラウン-6複合体、あるいはスルファモノメトキシンを投与し1週間後、試料^{水和物}を交換し同様の試験を行なつた。投与は、粉末とした各試料をオブラー^{水和物}ト2枚を用いてほど同様の大きさに包み、経口にて投与した。また各試料の投与量はスルファモノメトキシン^{水和物}519.3mgおよび343mg複合体499.2mgである。ビーグル犬は実施前24時間および実施後12時間絶食させた。

投与後1, 2, 4, 6, 8, 12および24時間後に前肢より血液3mlを採取し、直ちに遠心分離し

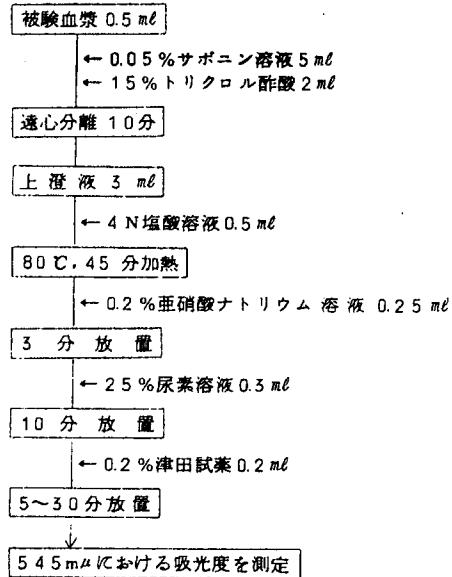
て血漿を分取し-10℃にて凍血保存した。

血漿中の未変化スルファモノメトキシンおよび総スルファモノメトキシンの濃度は改良Bratton-marshall法により定量した。それらの定量法の詳細を図式で示すとつぎのとおりである。

血漿中未変化スルファモノメトキシンの定量法



血漿中総スルファモノメトキシンの定量法



つぎに実施例を挙げて本発明の複合体の製造方法をさらに説明する。

実施例 1

スルファモノメトキシンと18-クラウン-6との複合体
スルファモノメトキシン40mgおよび18-クラウン-6 632mgにベンゼン600mlを加え10℃で24時間激しくかきませる。この溶液を済過し、済液に18-クラウン-6 888mgを加えて10℃で72時間振盪する。析出した微結晶をベンゼンを用いてよく洗浄した後、減圧乾燥する。

実施例 2

スルファモノメトキシンと18-クラウン-6との複合体
スルファモノメトキシン4gおよび18-クラウン-6 6gにベンゼン100mlを加え、10℃で10日間振盪する。この間、毎日約1時間は激しくかきませる。10日後、形成した複合体を済取し、ベンゼン用いて洗浄したのち減圧乾燥する。

実施例 3

スルファメトキサゾールと18-クラウン-6との複合体
スルファメトキサゾール20mgにベンゼン200ml

に10mlとする。

4. 図面の簡単な説明

第1図及び第2図は夫タスルファモノメトキシン-18-クラウン-6複合体(図中Ⓐで示されている)の赤外線吸収スペクトル及び差動走査熱量曲線であってスルファモノメトキシン及び18-クラウン-6の物理的混合物(図中Ⓑで示されている)のそれらと対比して示したものである。

第3図～第5図は夫タスルファメトキサゾール-18-クラウン-6複合体(第3図)、スルファメトキサゾール(第4図)および18-クラウン-6(第5図)の赤外線吸収スペクトルを示す。

第6図及び第7図は夫タスルファメトキサゾール-18-クラウン-6複合体(図中Ⓐで示されている)の差動走査熱量曲線(昇温速度8%/分及びX-線回折曲線であって、スルファメトキサゾールと18-クラウン-6の物理的混合物

特開昭54-16494(4)を加え、10℃で24時間激しくかきませる。この溶液を済過し、済液に18-クラウン-6 5.27mgを加え、10℃で72時間振盪する。析出した微結晶を済取し、ベンゼンを用いて良く洗った後減圧乾燥する。

実施例 4

スルファメトキサゾールと18-クラウン-6との複合体
スルファメトキサゾール5gおよび18-クラウン-6 5.27gにベンゼン100mlを加え、10℃で10日間振盪する。この間毎日1時間激しくかきませる。10日後に形成した複合体を済取し、ベンゼンを用いて洗浄したのち減圧乾燥する。

実施例 5

スルファメトキシビリダジンと18-クラウン-6との複合体
スルファメトキシビリダジン28.0mgおよび18-クラウン-6 5.27mgを用いて場合並びにスルファメトキシビリダジン28.0mgおよび18-クラウン-6 105.3mgを用いた場合について夫々クロロホルム並びに重クロロホルムに溶解し、正確

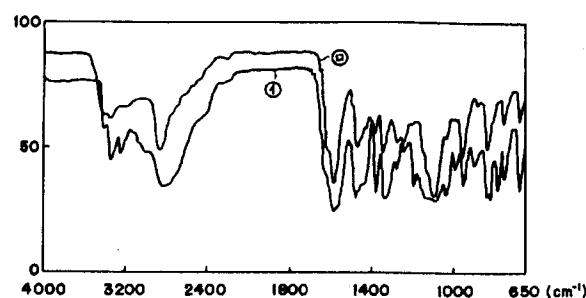
(図中Ⓐで示されている)のそれと対比して示したものである。

第8図はスルファメトキシビリダジン-18-クラウン-6複合体(図中の-1は混合比0.01モル:0.01モル、Ⓐ-2は混合比0.01モル:0.02モルのものを示している)の3400cm⁻¹付近及び1100cm⁻¹付近の部分赤外線吸収スペクトルをスルファメトキシビリダジン単独(図中Ⓑで示されている)及び18-クラウン-6単独(図中Ⓒで示されている)と対比して示したものである。

第9～12図はスルファメトキシビリダジン-18-クラウン-6複合体2種類(スルファメトキシビリダジンと18-クラウン-6との配合比率0.01モル対0.08モル(第9図)および0.01モル対0.04モル(第10図)の2種類)、18-クラウン-6単独(第11図)およびスルファメトキシビリダジン(第12図)の核磁気共鳴スペクトルを示したものである。

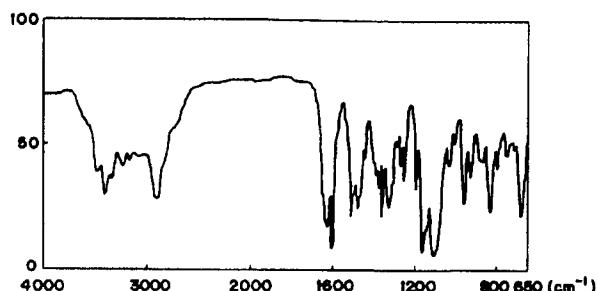
代理人 佐々木 晃一

第1図

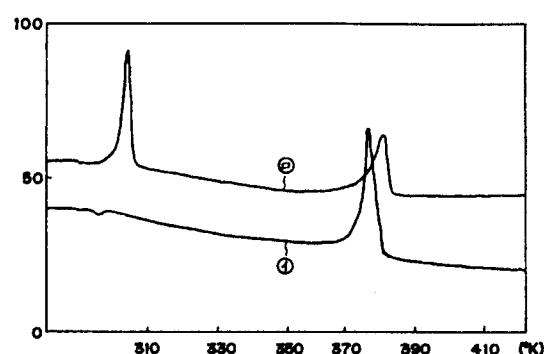


特開昭54-16494 (5)

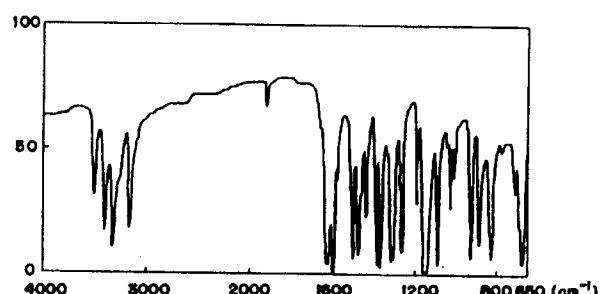
第3図



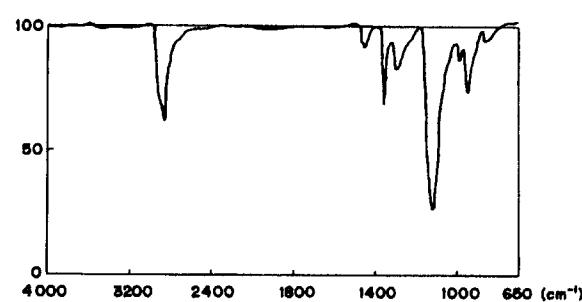
第2図



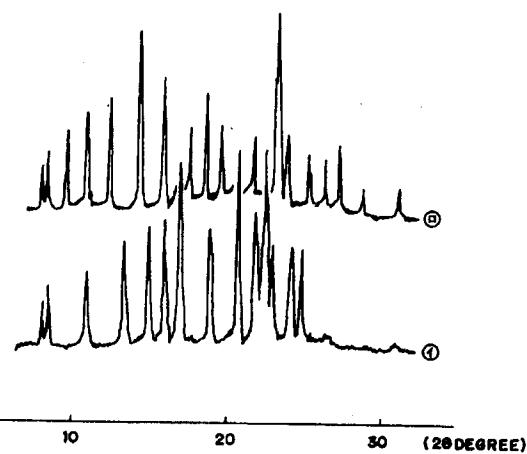
第4図



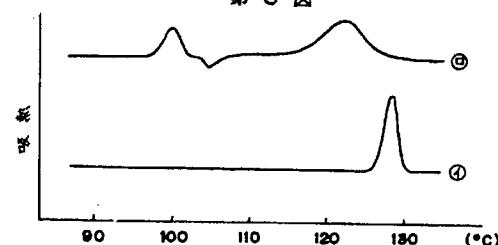
第5図



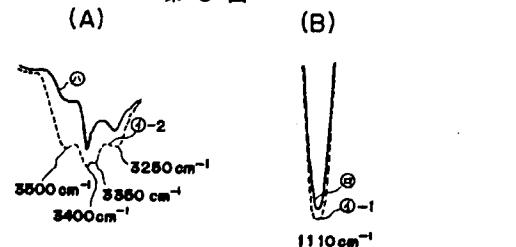
第7図



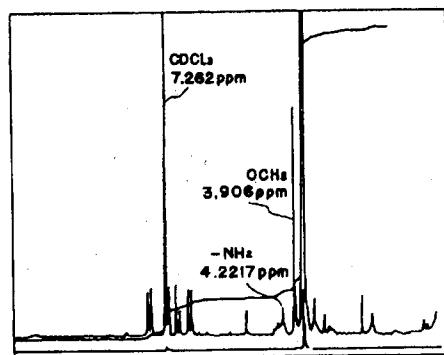
第6図



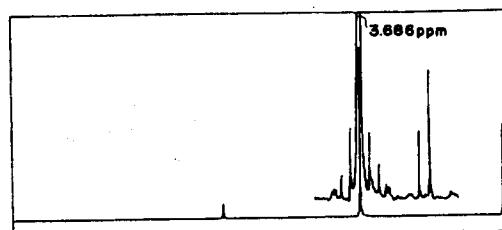
第8図



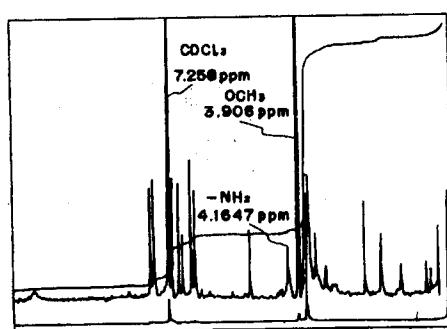
第9図



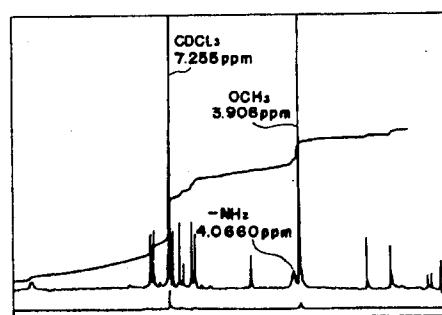
第11図



第10図



第12図



第1頁の続き

②発明者 南部直樹

調布市西つづじヶ丘4-23-32

-101-